

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591955

研究課題名(和文) 化療後の消化器癌遺残腫瘍のキャラクターの解析とその制御に関する研究

研究課題名(英文) Exploration of biological characteristics of residual cancer after chemotherapy

研究代表者

石神 純也 (ISHIGAMI, SUMIYA)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：90325803

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：化療後の消化器癌遺残腫瘍のキャラクターの解析とその制御に関する研究を主に消化器がんを中心に行った。癌幹細胞のマーカーであるCD133の腫瘍での発現は化療を行わない症例ではリンパ節転移や壁深達度、脈管侵襲と関連性がみられ、独立した予後因子として選択されたが、化療後の遺残細胞でのCD133発現を免疫組織学的に評価したが、その傾向が認められなかった。現在、腫瘍間質中のMIB-1、制御性T細胞のマーカーであるFoxp3、腫瘍と間質でのprogram death ligand 1の発現を評価し、間質細胞を含めてキャラクターの解析を行っている。

研究成果の概要(英文)：We tried to investigate analysis of characteristics of residual cancer after the chemotherapy especially in gastrointestinal cancer. We previously demonstrated the clinical significance of CD133 expression in gastric cancer including an independent prognostic factor. However, immunohistochemically, CD133 expression of the residual cancer after the chemotherapy could not reflect aggressiveness of tumor behavior in gastric cancer. We now tried to clarify the clinical significance of MIB-1, Foxp3 positive cells, PDL1 expression in the cancer stroma after the chemotherapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：化学療法 消化器癌 遺残 キャラクター

1. 研究開始当初の背景

申請者らは一貫して消化器癌のリンパ節転移、リンパ行性に進展する腫瘍に特異的に発現する分子とそのリンパ節内での動向、担癌宿主の腫瘍局所における抗腫瘍免疫能を腫瘍間質に見られる免疫担当細胞のキャラクター解析とその意義を基礎的・臨床的観点から検討してきた。近年の抗癌剤の進歩に伴い、化療後切除不能再発消化器癌に対して適切な抗癌剤の組み合わせによる相乗効果により切除不能癌の遠隔病変が消失あるいはコントロールされ、その平均生存期間が著しく延長した。さらに化療により奏効が見られた症例に外科手術を介入することで消化器がん患者の予後が改善されたことを報告した。その際に遺残腫瘍のボリュームの大きさが最も術後再発のリスクに影響を与えること報告してきた。一方、腫瘍が完全に消失したと評価された症例に対して手術を行い、切除標本を検索してみると、微小な腫瘍の遺残が領域外のリンパ節内や癒痕化した遠隔病変に見られ、化療により耐性化した遺残腫瘍の除去に外科治療の介入が重要であると考察した。

2. 研究の目的

遺残し化療に耐性化した腫瘍が再発病変の主体となることを考慮すると、切除標本における遺残腫瘍のキャラクターを化療前の腫瘍と比較検討することは遺残腫瘍の制御、克服に向けた治療方針を立てる上で重要と考えられる。

3. 研究の方法

病理組織標本を作成し、薬剤抵抗性、癌幹細胞に関連する因子の発現 (CD133、CD44、はFACSで解析、各種増殖因子やケモカイン、炎症性サイトカイン、血管新生因子の発現をPCR法) を検討し、化療後遺残腫瘍病変のキャラクターを詳細に解析する。

化療前に採取された生検検体同じ患者から得られた2つの腫瘍(化療前、治療後遺残)をNOGマウス背部に移植し、未治療腫瘍、化療耐性遺残腫瘍細胞同じ患者から得られた2つの腫瘍のセルライン化を試みる。それぞれの腫瘍増殖能や浸潤能、転移形成能の違い、癌幹細胞マーカー発現の相違を検討したい。癌間質の腫瘍に浸潤したリンパ球を分離、細胞内サイトカインを測定し、Th1/Th2、Tc1/Tc2バランス、抑制性T細胞(Treg)のマーカーであるFOXP3陽性細胞、のフローサイトメーターによる検出を行っていきたい。また、リンパ節中の支持組織、リンパ節、末梢血中のケモカイン、ケモカインレセプターの発現(CXCR4とCXCL12、CCR7とCCL21)を免疫組織学的あるいはELISA法によるサイトカインレベルの測定を行い、腫瘍による腫瘍免疫の抑制状態を評価し、治療の加わっていない切除症例との比較検討を行った。

4. 研究成果

化療後の消化器癌遺残腫瘍のキャラクターの解析とその制御に関する研究を主に消化器がんを中心に行った。癌幹細胞のマーカーであるCD133の腫瘍での発現は化療を行わない症例ではリンパ節転移や壁深達度、脈管侵襲と関連性がみられ、独立した予後因子として選択されたが、化療後の遺残細胞でのCD133発現を免疫組織学的に評価したが、その傾向が認められなかった。現在、腫瘍間質中のMIB-1、制御性T細胞のマーカーであるFoxp3、腫瘍と間質でのprogram death ligand 1の発現を評価し、間質細胞を含めてキャラクターの解析を行っている。

以前の課題についても研究を継続して行っており、英文を含めて3年間で30件の論文を掲載した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計30件)

1) Okumura H, Uchikado Y, Setoyama T, Matsumoto M, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S. Biomarkers for predicting the response of esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant chemoradiation therapy. Surg Today. 2014;44(3):421-8.

2) Kawasaki Y, Okumura H, Uchikado Y, Kita Y, Sasaki K, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S. Nrf2 is useful for predicting the effect of chemoradiation therapy on esophageal squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014;21(7):2347-52 (査読有)

3) Kita Y, Nishizono Y, Okumura H, Uchikado Y, Sasaki K, Matsumoto M, Setoyama T, Tanoue K, Omoto I, Mori S, Owaki T, Ishigami S, Nakagawa H, Tanaka F, Mimori K, Mori M, Natsugoe S.

Clinical and biological impact of cyclin-dependent kinase subunit 2 in esophageal squamous cell carcinoma. Oncol Rep. 2014;31(5):1986-92 (査読有)

4) Okumura H, Uchikado Y, Omoto I, Kita Y, Sasaki K, Arigami T, Uenosono Y, Matsushita D, Hiraki Y, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S. The usefulness of neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer with multiple lymph-node metastases. Ann Surg Oncol. 2014;21:2845-9 (査読有)

5) Omoto I, Matsumoto M, Uchikado Y, Kita Y, Sakurai T, Sasaki K, Setoyama T, Okumura H, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S.

Immunohistochemical evidence of association between ghrelin expression and tumor growth in esophageal carcinoma. Anticancer Res. 2014;34(6):2727-33. (査読有)

- 6) Omoto I, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Setoyama T, Kita Y, Owaki T, Kijima Y, Shinchi H, Ishigami S, Ueno S, Natsugoe S. Expression of vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor receptor-3 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2014;7(4):1027-1032 (査読有)
- 7) Sakurai T, Okumura H, Matsumoto M, Uchikado Y, Owaki T, Kita Y, Setoyama T, Omoto I, Kijima Y, Ishigami S, Natsugoe S. Endoglin (CD105) is a useful marker for evaluating microvessel density and predicting prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2014;34:3431-8. (査読有)
- 8) Urata M, Kijima Y, Hirata M, Shinden Y, Arima H, Nakajo A, Koriyama C, Arigami T, Uenosono Y, Okumura H, Maemura K, Ishigami S, Yoshinaka H, Natsugoe S. Computed tomography Hounsfield units can predict breast cancer metastasis to axillary lymph nodes. *BMC Cancer.* 2014 Sep 30;14:730 (査読有)
- 9) Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Matsushita D, Hirahara T, Yanagita S, Okumura H, Uchikado Y, Nakajo A, Kijima Y, Natsugoe S. Decreased density of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes during gastric cancer progression. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1435-41(査読有)
- 10) Ishigami S, Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, Okumura H, Uchikado Y, Kita Y, Kurahara H, Kijima Y, Nakajo A, Maemura K, Natsugoe S. Clinical utility of perioperative staging laparoscopy for advanced gastric cancer. (査読有) *World J Surg Oncol.* 2014;12:350
- 11) Okumura H, Uchikado Y, Setoyama T, Matsumoto M, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S. Biomarkers for predicting the response of esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Surg Today.* 2014;44:421-8 2014年(査読有)
- 12) Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Matsushita D, Arima H, Hirata M, Uchikado Y, Nakajo A, Okumura H, Ishigami S, Hokita S, Natsugoe S. Feasibility of sentinel node navigation surgery after noncurative endoscopic resection for early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1343-7. (査読有)
- 13) Uenosono Y, Arigami T, Kozono T, Yanagita S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, Hirata M, Arima H, Funasako Y, Kijima Y, Nakajo A, Okumura H, Ishigami S, Hokita S, Ueno S, Natsugoe S. Clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer. *Cancer.* 2013;119(22):3984-91. (査読有)
- 14) Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Yanagita S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, Hirahara T, Okumura H, Uchikado Y, Nakajo A, Hokita S, Natsugoe S. Clinical significance of stanniocalcin 2 expression as a predictor of tumor progression in gastric cancer. *Oncol Rep.* 2013;30:2838-44. (査読有)
- 15) Sakurai T, Okumura H, Matsumoto M, Uchikado Y, Setoyama T, Omoto I, Owaki T, Maemura K, Ishigami S, Natsugoe S. The expression of LC-3 is related to tumor suppression through angiogenesis in esophageal cancer. *Med Oncol.* 2013;30:701. (査読有)
- 16) Hashiguchi M, Ueno S, Sakoda M, Iino S, Hiwatashi K, Minami K, Ando K, Mataka Y, Maemura K, Shinchi H, Ishigami S, Natsugoe S. Clinical implication of ZEB-1 and E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma (HCC). *BMC Cancer.* 2013 5;13:572. (査読有)
- 17) 石神純也、上之園芳一、柳田茂寛、有上貴明、奥村浩、内門泰斗、夏越祥次 進行・再発胃癌に対する化学放射線療法の治療成績 癌と化学療法 2013; 40(6):727-31(査読有)
- 18) Ishigami S, Arigami T, Uchikado Y, Setoyama T, Kita Y, Sasaki K, Okumura H, Kurahara H, Kijima Y, Harada A, Ueno S, Natsugoe S. IL-32 expression is an independent prognostic marker for gastric cancer. *Med Oncol.* 2013;30(2):472. (査読有)
- 19) Ishigami S, Arigami T, Setoyama T, Okumura H, Sasaki K, Uchikado Y, Kurahara H, Kijima Y, Nishizono Y, Nakajo A, Natsugoe S. Clinical-pathological implication of human leukocyte antigen-F-positive gastric adenocarcinoma. *J Surg Res.* 2013;184(2):802-6. (査読有)
- 20) Ishigami S, Arigami T, Uenosono Y, Uchikado Y, Kita Y, Sasaki K, Okumura H, Kurahara H, Kijima Y, Nakajo A, Maemura K, Natsugoe S. A case of sudden onset septicemia in recurred gastric cancer following s1 plus docetaxel treatment. *J Gastric Cancer.* 2013;13(2):126-8. (査読有)
- 21) Ishigami S, Arigami T, Uenosono Y, Okumura H, Kurahara H, Uchikado Y, Setoyama T, Kita Y, Kijima Y, Nishizono Y, Nakajo A, Owaki T, Ueno S, Natsugoe S. Clinical implications of DLL4 expression in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013 Jul 30;32:46. (査読有)

22) Owaki T, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Kita Y, Setoyama T, Sasaki K, Sakurai T, Omoto I, Shimada M, Sakamoto F, Yoshinaka H, **Ishigami S**, Ueno S, Natsugoe S. Endoscopic ultrasonography is useful for monitoring the tumor response of neoadjuvant chemoradiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma.

Am J Surg. 2012;203:191-7.

2013年(査読有)

23) Baba K, **Ishigami S**, Arigami T, Uenosono Y, Okumura H, Matsumoto M, Kurahara H, Uchikado Y, Kita Y, Kijima Y, Kitazono M, Shinchi H, Ueno S, Natsugoe S.

Mesothelin expression correlates with prolonged patient survival in gastric cancer. (査読有)

24) Megumi K, **Ishigami S**, Uchikado Y, Kita Y, Okumura H, Matsumoto M, Uenosono Y, Arigami T, Kijima Y, Kitazono M, Shinchi H, Ueno S, Natsugoe S. Clinicopathological significance of BMP7 expression in esophageal squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2012;19:2066-71. (査読有)

25) Kurahara H, Takao S, Maemura K, Mataka Y, Kuwahata T, Maeda K, Ding Q, Sakoda M, Iino S, **Ishigami S**, Ueno S, Shinchi H, Natsugoe S. Epithelial-mesenchymal transition and mesenchymal-epithelial transition via regulation of ZEB-1 and ZEB-2 expression in pancreatic cancer. J Surg Oncol. 2012;105:655-61. (査読有)

26) Kamikihara T, **Ishigami S**, Arigami T, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Kita Y, Kurahara H, Kijima Y, Ueno S, Natsugoe S. Clinical implications of N-cadherin expression in gastric cancer. Pathol Int. 2012;62(3):161-6. (査読有)

27) Arigami T, Uenosono Y, **Ishigami S**, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, Yanagita S, Nakajo A, Okumura H, Hokita S, Natsugoe S. Expression of stanniocalcin 1 as a potential biomarker of gastric cancer. Oncology. 2012;83(3):158-64. (査読有)

28) **石神純也**, 有上貴明, 内門泰斗, 奥村浩, 上之園芳一, 夏越祥次: 特集「切除困難例」への化学療法後の手術-根治切除はどこまで可能か 胃癌に対する化学療法後の手術 臨床外科 67:26-30, 2012 (査読有)

29) **Ishigami S**, Arigami T, Okubo K, Sasaki K, Kurahara H, Uenosono Y, Okumura H, Owaki T, Kijima Y, Ueno S, Natsugoe S. Successful treatment of advanced gastric adenocarcinoma with portal tumor thrombosis by total gastrectomy following CDDP and S-1 therapy Clin J Gastroenterol 5:230-233. 2012 (査読有)

30) **Ishigami S**, Arigami T, Uenosono Y, Matsumoto M, Okumura H, Uchikado Y, Kita

Y, Nishizono Y, Maemura K, Kijima Y, Nakajo A, Owaki T, Ueno S, Hokita S, Natsugoe S. Cancerous HLA class I expression and regulatory T cell infiltration in gastric cancer Cancer Immunol Immunother. 61:1663-9. 2012 (査読有)

〔学会発表〕(計15件)

1) **石神純也**, 有上貴明, 上之園芳一, 内門泰斗, 奥村浩, 佐々木健, 喜多芳昭, 大脇哲洋, 上野真一, 帆北修一, 夏越祥次 進行胃癌に対する術中腹腔鏡診断の有用性 第25回日本内視鏡外科学会総会 12月6日 横浜 2013.

2) **石神純也**, 有上貴明, 上之園芳一, 内門泰斗, 奥村浩, 佐々木健, 喜多芳昭, 大脇哲洋, 上野真一, 帆北修一, 夏越祥次 進行胃癌外科治療における術中腹腔鏡検査の活用 第74回日本臨床外科学会総会 11月29日 東京 2013

3) **石神純也**, 有上貴明, 上之園芳一, 奥村浩, 内門泰斗, 佐々木健, 松下大輔, 平原徹志, 肥後直倫, 盛真一郎, 前村公成, 夏越祥次 切除不能胃癌狭窄に対する腹腔鏡下胃腸吻合の有用性 第35回日本癌局所療法研究会 5月31日 神戸 2013.

4) **石神純也**, 有上貴明, 上之園芳一, 内門泰斗, 奥村浩, 佐々木健, 喜多芳昭, 大脇哲洋, 上野真一, 帆北修一, 夏越祥次 切除困難胃癌化学療法後の手術 根治切除はどこまで可能か ポスター 第112回日本外科学会総会 4月12日 千葉 2013

5) **石神純也**, 上之園芳一, 柳田茂寛, 有上貴明, 奥村浩, 内門泰斗, 夏越祥次 胃癌肝転移症例に対する外科治療の適応と問題点 第113回日本外科学会総会 4月11日 福岡 2013.

6) **石神純也**, 有上貴明, 上之園芳一, 内門泰斗, 奥村浩, 佐々木健, 喜多芳昭, 大脇哲洋, 上野真一, 帆北修一, 夏越祥次 進行・再発胃癌に対する化療後の外科治療 特に介入の時期について 第85回日本胃癌学会総会 2月29日 大阪 2013

7) **石神純也**, 有上貴明, 上之園芳一, 内門泰斗, 奥村浩, 佐々木健, 喜多芳昭, 大脇哲洋, 上野真一, 帆北修一, 夏越祥次 胃全摘後再建後の術後障害・QOLの評価 (RY法と空腸間置法のランダム化比較試験) シンポジウム 第84回日本胃癌学会総会 2月8日 大阪 2013

8) **石神純也**, 有上貴明, 上之園芳一, 内門泰斗, 奥村浩, 佐々木健, 喜多芳昭, 大脇哲洋, 上野真一, 帆北修一, 夏越祥次 進行再発胃癌に対する化学放射線療法の治療成績について ワークショップ 第84回日本胃癌学会総会 2月9日 大阪 2013

9) **石神純也**, 有上貴明, 上之園芳一, 内門泰斗, 奥村浩, 佐々木健, 喜多芳昭, 大脇哲洋, 上野真一, 帆北修一, 夏越祥次 進行胃癌に対する術中腹腔鏡診断の有用性 第25

回日本内視鏡外科学会総会 12月6日 横浜
2012.

10) **石神純也**、有上貴明、上之園芳一、内門
泰斗、奥村浩、佐々木健、喜多芳昭、大脇哲
洋、上野真一、帆北修一、夏越祥次 第74
回日本臨床外科学会総会 11月29日 東京
2012.

11) **石神純也**、有上貴明、上之園芳一、内門
泰斗、奥村浩、佐々木健、喜多芳昭、大脇哲
洋、上野真一、帆北修一、夏越祥次 進行・
再発胃癌に対する治療戦略 -外科治療の介
入時期について-シンポジウム3 第67回日
本消化器外科学会総会 7月20日 富山
2012.

12) **石神純也**、辺木文平、青木雅也、恵浩一、
内門泰斗、有上貴明、喜多芳昭、上之園芳一、
奥村浩、上野真一、夏越祥次 胃癌および食
道癌における腫瘍 IL32 の発現と臨床病理学
的意義 ワークショップ1 第21回がん転
移学会 7月12日 広島 2012.

13) **石神純也**、有上貴明、上之園芳一、内門
泰斗、奥村浩、佐々木健、喜多芳昭、大脇哲
洋、上野真一、帆北修一、夏越祥次 切除困
難胃癌化学療法後の手術 根治切除はどこ
まで可能か ポスター 第112回日本外科学
会総会 4月12日 千葉 2012.

14) **石神純也**、有上貴明、上之園芳一、内門
泰斗、奥村浩、佐々木健、喜多芳昭、大脇哲
洋、上野真一、帆北修一、夏越祥次 進行再
発胃癌に対する化学放射線療法の治療成績
について ワークショップ 第84回日本
胃癌学会総会 2月9日 大阪 2012.

15) **石神純也**、有上貴明、上之園芳一、内門
泰斗、奥村浩、佐々木健、喜多芳昭、大脇哲
洋、上野真一、帆北修一、夏越祥次 胃全摘
後再建後の術後障害・QOL の評価 (RY 法と
空腸間置法のランダム化比較試験)シンポジ
ウム 第84回日本胃癌学会総会 2月8日
大阪 2012.

〔図書〕(計1件)

①**石神純也** 開腹幽門側胃切除 胃外科の
すべて 編集 胃外科・術後障害研究会
メディカルビュー社 東京 2014.181-187

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

石神 純也 (ISHIGAMI SUMIYA)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・准教授
研究者番号：90325803

(2)研究分担者

前村 公成 (MAEMURA KOUSEI)
鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任准教
授
研究者番号：30398292